

敞开式离子化质谱技术在 中草药研究中的应用

黄 鑫¹, 刘文龙¹, 张 勇¹, 刘淑莹^{1,2}

(1. 长春中医药大学, 吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117;

2. 中国科学院长春应用化学研究所, 长春质谱中心, 吉林 长春 130022)

摘要: 敞开式离子化质谱 (ambient ionization mass spectrometry, AIMS) 是近年来兴起的一种无需 (或稍许) 样品前处理步骤, 在敞开的大气环境下实现离子化的质谱分析技术。近年来, 各种 AIMS 技术的研制与应用成为质谱领域备受关注的焦点之一。本工作综述了 AIMS 技术在中草药研究中的应用, 对典型的分析策略进行了讨论, 阐述了 AIMS 技术的基本原理、特点和分类, 并展望了该技术在中医药研究领域的发展趋势和可能影响。

关键词: 敞开式离子化; 质谱; 中草药; 综述

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2017)01-0001-10

doi: 10.7538/zpxb.2017.38.01.0001

Application of Ambient Ionization Mass Spectrometry in Chinese Herbal Medicine Research

HUANG Xin¹, LIU Wen-long¹, ZHANG Yong¹, LIU Shu-ying^{1,2}

(1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China;

2. Changchun Center of Mass Spectrometry, Changchun Institute of Applied Chemistry,
Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China)

Abstract: Ambient ionization mass spectrometry (AIMS) is a kind of new techniques which could be performed under ambient conditions (atmosphere) and without more complicated sample pretreatment. The development and application of AIMS has deserved much attention in mass spectrometry field over recent decade. In this review, the applications of AIMS in the study of Chinese herbal medicine were summarized, the typical analytical strategies were discussed and the basic principle, characters and classification were stated. At last, the possible development trend in the future and influence of this technology in the research field of Chinese medicine were foreseen.

Key words: ambient ionization; mass spectrometry; Chinese herbal medicine; review

收稿日期: 2016-08-31; **修回日期:** 2016-12-19

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (21475012); 吉林省科技发展计划项目 (20160520181JH); 吉林省教育厅“十三五”科学技术研究项目 (吉教科合字[2016]第 30 号); 公益性行业 (农业) 科研专项经费项目 (20130311106) 资助

作者简介: 黄 鑫 (1981—), 女 (汉族), 吉林人, 助理研究员, 从事中药化学与质谱学研究。E-mail: huangxinrose@163.com

通信作者: 刘淑莹 (1943—), 女 (汉族), 黑龙江人, 研究员, 从事质谱学与中药学研究。E-mail: sylu@ciac.ac.cn

敞开式离子化质谱 (ambient ionization mass spectrometry, AIMS) 是一种能在敞开的常压环境下直接对样品或样品表面物质进行分析的新型质谱技术, 此技术无需 (或者只需简单的) 样品前处理, 便可实现对样品的分析, 具有实时、原位、高通量、简便快速、环保、可以与各种质谱仪器联用等一系列优点, 同时兼具传统质谱的分析速度快、灵敏度高等特点。2004 年 Cooks 课题组^[1] 在电喷雾电离基础上首次提出解吸电喷雾电离 (desorption electrospray ionization, DESI) 技术; 2005 年 Cody 等^[2] 在大气压化学电离基础上研制出实时直接检测的 DART (direct analysis in real time) 技术; 几乎同时, 谢建台等^[3] 也研制出类似的电喷雾辅助激光解吸电离质谱技术。继而, AIMS 的研发引起了广泛关注, 各类新技术不断涌现, 目前该技术的种类已有 40 余种^[4-8]。为促进 AIMS 技术的创新和发展, 由中国质谱学会和华质泰科生物技术 (北京) 有限公司共同主办的“AIMS 国际学术年会”从 2013 年至今已经成功举办 4 次, 引领着 AIMS 技术迅速向各个行业逐层渗透, 影响着下一代分析检测技术的开发和利用。与经典的电喷雾、大气压化学电离和大气压光电离等电离方式相比, AIMS 具有溶剂消耗少、耐盐和抗基质干扰能力强等优点^[5], 同时, AIMS 的敞开结构和模块化设计使其可以方便的与各种质谱连接, 从而大大降低了仪器购置成本。这一技术在医学、药学、食品安全、环境污染物监控、爆炸物检测、生物分子及代谢物表征、分子成像等诸多领域已展现出广泛的应用前景^[5-6, 8-9]。因此, AIMS 的基础和应用研究备受质谱学家的关注, 基础研究主要围绕构建开发新型的 AIMS 离子源, 探讨相应的离子化机理; 应用研究主要是对各种实际样品进行定性和定量分析。本工作着重综述 AIMS 在中草药研究中的应用, 通过对典型的分析策略进行讨论, 阐述 AIMS 技术的基本原理、特点和分类, 并展望该技术在中医药研究领域的发展趋势和可能影响。

1 敞开式离子化质谱技术的基本原理、特点和分类

AIMS 集成了样品原位解吸附、待测物实

时离子化和离子传输至质量分析器三个核心步骤。下面, 以 DART 为例, 介绍离子化的基本原理: 利用 He 或者 N_2 作为工作气通过放电室, 放电室内部的阴极和阳极之间施加一个高达几千伏的电压导致高压辉光放电, 使工作气电离成为含激发态气体原子或分子、离子、电子的等离子体气流。等离子体气流流经圆盘电极, 选择性地移除某些离子后被加热, 加热后的等离子体气流从 DART 口喷出至样品表面, 完成热辅助的解吸附和离子化过程。一般认为离子化机理包括周围气体被激发态工作气体彭宁 (Penning) 电离、进而发生质子转移以及其他类型的气相离子分子反应等过程。AIMS 技术不仅可在常压下对待测样品离子化, 而且离子源的敞开结构易于实现物体表面的直接离子化及质谱分析。这类离子源操作简便、快捷, 无需复杂的样品前处理。AIMS 技术的另一重要特征是速度快、通量高, 通常每个样品的分析时间不超过 5 s, 充分展现了质谱快速分析的优势, 为高通量分析提供了一种新的有效途径。因此, 常压敞开式离子源开辟了质谱技术在无需样品前处理的直接、快速分析, 表面与原位分析等领域的广阔应用。

AIMS 离子源按照其离子化过程和机理可以分为三大类^[6]: 1) 直接电离离子源。样品直接进入高压电场被电离, 如在 ESI 源基础上发展起来的众多离子源, 包括直接电喷雾探针 (direct electrospray probe ionization, DEPI)、探针电喷雾电离 (probe electrospray ionization, PESI)、纸喷雾电离 (paper spray ionization, PSI)、场致液滴电离 (field-induced droplet ionization, FIDI) 和超声波电离 (ultrasound ionization, USI) 等; 2) 直接解吸电离离子源, 起到对样品解吸和电离的作用。包括解吸电喷雾电离 (desorption electrospray ionization, DESI)、电场辅助解吸电喷雾电离 (electrode-assisted desorption electrospray ionization, EADESI)、简易敞开式声波喷雾电离 (easy ambient sonic spray ionization, EASI)、解吸大气压化学电离 (desorption atmospheric pressure chemical ionization, DAPCI)、介质阻挡放电电离 (dielectric barrier discharge ionization, DBDI)、等离子体辅助解吸电离 (plasma-assisted desorption

ionization, PADI)、大气压辉光放电电离(atmospheric glow discharge ionization, APGDI)、解吸电晕束电离(desorption corona beam ionization, DCBI)、激光喷雾电离(Laser spray ionization, LSI)等;3)解吸后电离离子源。这是一种两步机理离子源,第1步先对被分析物进行解吸附,第2步实现被分析物的电离过程,包括气相色谱-电喷雾质谱(gas chromatography electrospray ionization, GC-ESI)、二次电喷雾电离(secondary electrospray ionization, SESI)、熔融液滴电喷雾电离(fused droplet electrospray ionization, FD-ESI)、萃取电喷雾电离(extractive electrospray ionization, EESI)、液体表面彭宁电离质谱(liquid surface Penning ionization, LPI)、大气压彭宁电离(atmospheric pressure Penning ionization, APPI)、电喷雾激光解吸电离(electrospray laser desorption ionization, ELDI)、基质辅助激光解吸电喷雾电离(matrix-assisted laser desorption electrospray ionization, MALDESI)、激光消融电喷雾电离(laser ablation electrospray ionization, LAESI)、红外激光辅助解吸电喷雾电离(infrared laser-assisted desorption electrospray ionization, IR-LADESI)、激光电喷雾电离(laser electrospray ionization, LESI)、激光解吸喷雾后离子化(laser desorption spray post-ionization, LDSPI)、激光诱导声波解吸电喷雾电离(laser-induced acoustic desorption electrospray ionization, LIAD-ESI)、激光解吸-大气压化学电离(laser desorption-atmospheric pressure chemical ionization, LD-APCI)、激光二极管热解吸电离(laser diode thermal desorption, LDTD)、电喷雾辅助热解吸电离(electrospray-assisted pyrolysis ionization, ESA-Py)、大气压热解吸-电喷雾电离(atmospheric pressure thermal desorption-electrospray ionization, AP-TD/ESI)、基于热解吸敞开式电离(thermal desorption-based ambient ionization, TDAI)、大气压固态分析探针(atmospheric pressure solids analysis probe, ASAP)、实时直接分析(direct analysis in real time, DART)、解吸大气压光致电离(desorption atmospheric pressure photoionization, DAPPI)等。

2 敞开式离子化质谱技术在中草药研究中的应用

建立一种新的方法,能够对中草药中的药效成分和杂质进行分析,这对于中草药的质量评价和质量控制有重要意义。敞开式离子化质谱技术的发展为中草药分析提供了一种快速、直接的手段。本文综述了不同类型敞开式离子化质谱在中草药分析中的应用,并对典型分析案例加以讨论,总结的应用详情列于表1。

2.1 直接电离离子源

直接电离离子源是基于电喷雾原理的直接电离敞开式离子化质谱技术,对样品组织中的分析物直接电离进行质谱分析。这项技术快速、直接、实时、原位,无需样品前处理,适用于中药材直接分析。主要应用技术包括:直接电离(direct ionization)^[10]、组织喷雾电离(tissue spray)^[11]、叶片喷雾(leaf spray)^[12-14]、直接植物喷雾(direct plant spray)^[15]、场致直接电离(field-induced DI)^[16]、内部萃取电喷雾电离(internal extractive electrospray ionization mass spectrometry, iEESI)^[17]等。虽然这些技术的名称不同,但它们的原理和分析策略是相似的,都是将样品本身作为固体基质,应用溶剂和高电压使分析物溶解或萃取到溶剂中,液相分析物分子在高电场作用下直接电离、喷雾,产生带电液滴和离子进行质谱分析。

姚钟平课题组^[18-21]在固体基质下的电喷雾离子化机理与应用方面做了大量的研究工作。固体基质电喷雾电离是将中草药的粉末、混悬液、提取液附着于固体基质上用于直接电离分析,可用的固体基质包括:纯金属探针、纸三角、木片、铝箔、移液器头等。因铝箔具有惰性、不渗透性、相对刚性等特点,可以折叠承载溶剂,实现对粉末样品有目的性的提取,在敞开式的环境下进行电喷雾质谱分析。铝箔电喷雾质谱已经成功应用于西洋参和附子等中药粉末样品中主要成分的测定。移液器头模式的分析是将移液器头与质谱进样器和进样泵连接,在线提取进样器头中的中药粉末,加以高电压使带电有机溶剂通过中药粉末将分析物提取后电离,经由质谱分析。这种移液器头模式的分析已成功应用于人参、西洋参和三七中皂苷类成分,南、北五味子中木脂素类成分和多种药材中生物碱类成分的测定。

表 1 敞开式离子化质谱在中草药研究中的应用

Table 1 Application of AIMS in Chinese herbal medicine research

敞开式离子化质谱技术 AIMS		中草药 Medicine	分析物 Analyte	文献 Reference
直接电离	DI	黄连	小檗碱、黄连碱、巴马汀	10
		何首乌	2,3,5,4'-四羟基芪-2-O-葡萄糖甙-3"-O-没食子酸酯	10
		南、北五味子	五味子醇甲、五味子醇乙	10
	Tissue spray	西洋参	人参皂苷、氨基酸、二糖	11
	Leaf spray	生姜	姜辣素	12
		银杏籽	银杏毒素	12
		圣罗勒	乌索酸、齐墩果酸及其氧化产物	13
	Direct plant spray	甜叶菊叶	甜菊糖苷类	14
		八角茴香	莽草毒素	15
		长春花	长春碱、脱水长春碱	16
	Field-induced DI	银杏叶	银杏毒素、精氨酸、脯氨酸、蔗糖	17
	iEESI	贝母	贝母素、精氨酸、蔗糖	18
	Wooden-tip	黄连	小檗碱、黄连碱、巴马汀、苹果酸、柠檬酸	19
	Field-induced wooden-tip	甘草	甘草酸、甘草素	19
		黄芩	黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷	19
		苦参	苦参素、苦参碱、苦参酮	19
	Al-foil ESI	西洋参	人参皂苷	20
		附子	苯甲酰乌头原碱、次乌头碱、苯甲酰新乌头原碱	20
		黄连	小檗碱、黄连碱、巴马汀	21
	Pipette-tip ESI	牛蒡子	牛蒡苷及其苷元、二糖	21
		莲子心	莲心碱、甲基莲心碱	21
		人参	人参皂苷	21
		西洋参	人参皂苷	21
		三七	人参皂苷	21
		北五味子	五味子甲素、乙素、五味子酯甲、酯乙	21
直接解吸电离	DESI	颠茄	莨菪碱、东莨菪碱	22
		毒参	毒芹碱类	22
		曼陀罗	16种托品烷类生物碱	22
			阿托品	23
		甜叶菊	甜菊糖苷类	24
		鼠尾草	克罗烷型二萜类	25
		青脆枝	喜树碱类	26
		吴茱萸	吴茱萸碱、吴茱萸次碱	27
		贯叶连翘	金丝桃苷类、糖类	23
			金丝桃苷类、长链脂肪酸类	28
		大麦	羟氰苷类	29
		白毛茛	小檗碱类	30
		枳壳	橙皮甙、柚皮甙、苦橙甙等黄酮类	31
	DAPCI	南、北五味子	萜品烯类	32
		人参、红参	人参皂苷	33

续表 1

敞开式离子化质谱技术		中草药	分析物	文献
AIMS		Medicine	Analyte	Reference
解吸后电离	DCBI	黄连	黄连素、黄连碱	34
		黄藤	黄藤素	34
		鱼腥草	别隐品碱、白屈菜红碱、原阿片碱、血根碱	34
		黄柏	药根碱	34
		粉防己	轮环藤酚碱	34
		两面针	两面针碱、白屈菜赤碱	34
	DART	颠茄果	阿托品、莨菪碱	35
		菱叶	菱叶酚	36
		芫荽	大麻素类	37
		绿薄荷	大麻素类	37
		罗勒	大麻素类	37
		乌头属药材	乌头碱类生物碱	38
		曼陀罗籽	托品碱、莨菪碱	39
		萝芙木	单萜吲哚类生物碱	40
		姜黄	姜黄素类	41
		葶澄茄果	葶澄茄油烯	42
		极细当归	藁本内酯	43
		朝鲜当归	日本前胡素、日本前胡醇	43,44,51
		白芷	白当归脑	43
		川芎	川芎内酯	43
		槟榔子	槟榔碱、槟榔次碱	45
		延胡索	延胡索碱	45
		贝母	贝母素、去氢贝母碱	45
		钩藤	钩藤碱	45
		黄芩	黄芩素、黄芩苷、汉黄芩素、汉黄芩苷	45
		人参	人参皂苷类	45
		丁公藤	东莨菪内酯	46
		制川乌	单酯和双酯型二萜类乌头碱	47
		八角茴香	莽草毒素	48
		桑叶	脱氧野尻霉素	49
		厚叶岩白菜	熊果素、岩白菜素、鞣花酸、没食子酸	50
		吴茱萸	吴茱萸碱、吴茱萸次碱	51
		北五味子	五味子素、戈米辛	51,52
	nano-EESI	人参	人参皂苷	53
	LAESI	孔雀草	花青素、山奈酚等黄酮类	54
		鼠尾草	萜类	55
	DAPPI	鼠尾草叶	鼠尾草酸及其衍生物	56
	LAAPPI	鼠尾草	萜类	55
		枳壳	川皮苷、黄酮醇类、沉香醇	57
	PALDI	黄芩	黄芩素、汉黄芩素	58

2.2 直接解吸电离离子源

自 DESI 问世以来,其中草药分析中的应用已被陆续报道^[22-31]。采用的主要方式包括:分析物的表面解吸电离^[22,24-27]、反应直接解吸电离、分析物的表面成像^[23,28-29]、薄层色谱与直接解吸电离质谱联用^[25,30-31]等,其中应用最广泛的是分析物的表面解吸电离,中药材无需样品的前处理,可直接分析。

DAPCI 是应用大气压电晕放电从化学试剂中产生电子、质子、亚稳态原子、水合氢离子和质子化溶剂离子,通过解吸电离样品表面的分析物进行质谱分析,主要用于分析低分子质量的挥发性或半挥发性化合物。已报道的研究有南、北五味子中萜品烯类成分^[32]和人参、红参中皂苷类成分^[33]的分析。

DCBI 是将高直流电压加在尖针上引发氦原子电晕放电,在电晕针附近产生激发态离子,与分析物在样品表面发生反应,产生单电荷分析物离子,进行质谱分析。应用 DCBI 分析中草药中低极性成分是极具挑战性的。为了解决这一难点,文献^[34]报道了一种设计方案,将反应试剂(饱和氢氧化钠与甲醇溶液,3:7,V/V)加入样品中以提高 DCBI 的电离效率,并将该方法成功应用于 6 种中药材中生物碱的测定,还将其与 TLC 联用测定生物碱的含量。

2.3 解吸后电离离子源

DART-MS 是在中草药分析中应用较为广泛的一种敞开式离子化质谱技术,目前已有商品化的离子源产品。DART-MS 的主要分析策略包括:分析物的表面解吸电离,将样品置于 DART 源与质谱进口之间^[35-40];对于粉末样品的分析,将填充样品的玻璃毛细管(棒)置于 DART 源加热的气体束中电离^[41-44];对于液态样品分析,将样品滴在熔点管(浸管)^[45-49]、金属筛网(不锈钢金属网格)上面,置于 DART 源与质谱进口之间^[50];TLC 与 DART-MS 联用分析^[41,51-52],是将化合物在薄层板上分离后,将薄层板置于 DART 源与质谱进口之间,分析物经加热气体的热解吸附,通过离子-分子反应使其电离再引入质谱进行分析。

EESI 和 nano-EESI 是基于电喷雾电离的敞开式离子化质谱技术,发明最初主要被应用于液态和气态样品分析,被分析物从溶液相或

气相样品中萃取出来,经由电喷雾电离产生离子进行质谱分析。陈焕文课题组^[53]将 nano-EESI-MS 技术成功应用于人参中人参皂苷的测定。激光解吸(或消融)与电喷雾结合的敞开式离子化技术(LAESI)适用于固体样品分析,在中草药分析中的应用主要有:孔雀草根、茎、叶中的成分分析^[54]和鼠尾草叶中萜类成分的测定^[55]。将敞开式离子化技术与光致电离原理相结合应用于中草药研究中,主要有两种方式:解吸大气压化学电离(DAPPI)和激光消融大气压光致电离(LAAPPI)。这两种方式可以使样品表面非极性和中性分析物有效电离进行质谱分析,另外,这两种方式还具有表面成像功能,例如,DAPPI-MS^[56]和 LAAPPI-MS^[55]技术在鼠尾草叶成分表面成像研究中的应用,以及枳壳叶中主要药效成分的 DAPPI-MS 分析^[57]等。等离子体辅助激光解吸质谱(PALDI-MS)已被成功用来研究黄芩中黄芩素和汉黄芩素成像,结果显示,此成分集中分布于根的表皮维管束边缘^[58]。

2.4 在中草药质量评价和质量控制中的应用

随着敞开式离子化质谱技术的不断发展,其中草药质量快速评价和控制中的应用日益广泛。敞开式离子化质谱指纹分析方法能够给出中草药成分的整体化学轮廓,可用于评价中草药质量的稳定性、追溯基源、鉴别真伪。应用敞开式离子化质谱方法评价和控制中草药质量,首先要选择一种适合的敞开式离子化技术,建立指纹图谱分析方法,进而对样品进行分析,将获得的数据采用多变量统计分析方法处理,例如主成分分析(PCA)、偏最小二乘判别分析(PLS-DA)、聚类分析(HCA)等。

目前,应用 DART-MS 技术结合多种统计分析方法,成功区分了菱叶的不同栽培品种^[36];区分了曼陀罗^[39]、萝芙木^[40]、茛菪茄^[42]以及伞形科中药^[43]的不同品种,并鉴定了其中标志性化学成分;区分了不同来源的当归^[44];鉴定了川乌中标志性化学成分,并区分了其炮制程度^[47]。将 DAPCI-MS 技术结合 PCA 分析应用于南、北五味子研究,成功区分了不同栽培品种和野生品种,并区分了不同炮制品种^[32]。应用 Wooden-tip ESI-MS 结合 PCA 和 PLS-DA 技术,鉴定了川贝母粉末的品种,并区

分了其中掺伪品^[18]。

2.5 本实验室的研究工作

中药成分的确认和定量分析是近年来 AIMS 重要的发展方向之一,本实验室选用商品化的 DART 为离子源,开发的方法具有较强的可重复性和实际应用价值。研究内容主要包括 5 个方面。

1) 中药成分的快速分析:研究了 8 种中药的化学成分,实现了生物碱类、黄酮类和部分人参皂苷的快速、直接分析;并对 DART 的电离机制进行了较深入的讨论^[45,59]。

2) 中药成分的 DART 定量分析:针对中药延胡索的功效成分延胡索甲素和乙素进行 DART 定量分析^[60];利用甲基化衍生和氙代内标实现了人参皂苷的 DART 定量分析^[61]。

3) 对 DART 技术不易电离成分的分析:本实验室首次采用瞬时衍生化试剂四甲基氢氧化铵对皂苷和寡糖类成分进行 DART 源内的瞬时甲基化,通过甲基化衍生增加皂苷成分的挥发性,生成铵加合物离子,实现了多羟基化合物(如人参皂苷和寡糖)的 DART 分析检测。其中,四甲基氢氧化铵不仅发挥了衍生化的作用,同时还作为辅助电离试剂增强了皂苷成分在 DART 中的灵敏度^[62]。因为该反应属于自由基反应,反应控制难度较大,重复性还有待提高。

4) DART 用于农药残留的检测:针对 100 余种农残成分开展了 DART 快速检测研究,发现多种农药成分在 DART 电离过程中不仅有加合离子(离子-分子反应产物),还产生碎片(过剩能量产生)。此外,实验发现有机磷农药会发生氧硫交换的氧化反应,并对其反应机制进行了深入探讨。

5) 开展 DART 电离机理研究:研究发现,不同的工作气体(氦气、氩气、氮气等)因其不同的电离能和氮气的振动自由度影响,使得其在电离过程中展现出不同的特性,虽然氦气因具有更高的电离能应用范围更广,但是在某些场合下使用电离能较低的氩气和氮气(较氦气价格低廉)产生的待测化合物碎片较少,再适当引入辅助试剂可有效地提高待测物的灵敏度。经过研究发现,具有较低电离能的氟苯和丙酮等作为辅助试剂能明显地提高待测物的分析灵敏度^[63]。

3 总结和展望

中药品质的安全有效主要取决于其中所含的药效成分和杂质,这就要求应用快速、可靠的分析方法来评价和控制中药材的质量。目前,多种敞开式离子化质谱技术已成功应用于中药中多种类型化学成分的检测,实现多种中药品质的综合评价和质量控制。一般来讲,对于挥发性较好或质子亲合能较高的成分,如生物碱、黄酮类等,电离可以直接发生在植物组织表面附近而不需借助溶剂和其他基质。为了获得较好的分析结果,对于皂苷类等组分需溶剂辅助,对于糖类组分的分析甚至需要简单的衍生化。敞开离子化源的原理之一是被分析物周围的气相离子-分子反应,这些反应很难达到经典的密闭 CI 源平衡条件,因此,在实验条件控制,数据的重复性方面还存在一些困难,尚需技术本身不断完善。另外,对分析物的准确定量方法也有待开发及改进。以上这些问题需要分析化学家和质谱学家的持续关注和潜心研究。相信在不远的将来,敞开式离子化技术与小型质谱仪结合的分析方法能应用到中药生产的田间地头、成品药生产线、中医诊断的辅助等更多的中医药领域,为推动传统中医药的现代发展发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] TAKÁTS Z, WISEMAN J M, GOLOGAN B, et al. Mass spectrometry sampling under ambient conditions with desorption electrospray ionization [J]. *Science*, 2004, 306(5 695): 471-473.
- [2] CODY R B, LARAMEE J A, DURST H D. Versatile new ion source for the analysis of materials in open air under ambient conditions [J]. *Analytical Chemistry*, 2005, 77 (8): 2 297-2 302.
- [3] SHIEA J, HUANG M Z, HSU H J, et al. Electrospray-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry for direct ambient analysis of solids [J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2005, 19(24): 3 701-3 704.
- [4] COOKS R G, OUYANG Z, TAKATS Z, et al. Ambient mass spectrometry [J]. *Science*, 2006, 311(5 767): 1 566-1 570.
- [5] HARRIS G A, GALHENA A S, FERNANDEZ F M. Ambient sampling/ionization mass spectrometry

- try; Applications and current trends[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(12): 4 508-4 538.
- [6] HUANG M Z, CHENG S C, CHO Y T, et al. Ambient ionization mass spectrometry: a tutorial [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2011, 702(1): 1-15.
- [7] 郭寅龙,刘小潘,王昊阳,等. 一种敞开式火焰离子化装置[P]. CN201520544461.5.
- [8] YANG Y Y, DENG J W. Analysis of pharmaceutical products and herbal medicines using ambient mass spectrometry[J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2016, 82: 68-88.
- [9] CHANG C, XU G, BAI Y, et al. Online coupling of capillary electrophoresis with direct analysis in real time mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(1): 170-176.
- [10] HU B, LAI Y H, SO P K, et al. Direct ionization of biological tissue for mass spectrometric analysis[J]. *Analyst*, 2012, 137(16): 3 613-3 619.
- [11] CHAN S L F, WONG M Y M, TANG H W, et al. Tissue-spray ionization mass spectrometry for raw herb analysis[J]. *Rapid Communication Mass Spectrometry*, 2011, 25(19): 2 837-2 843.
- [12] LIU J, WANG H, COOKS R G, et al. Leaf spray: direct chemical analysis of plant material and living plants by mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(20): 7 608-7 613.
- [13] SARKAR D, SRIMANY A, PRADEEP T. Rapid identification of molecular changes in tulsi (*Ocimum sanctum* Linn) upon ageing using leaf spray ionization mass spectrometry[J]. *Analyst*, 2012, 137(19): 4 559-4 563.
- [14] ZHANG J I, LI X, OUYANG Z, et al. Direct analysis of steviol glycosides from Stevia leaves by ambient ionization mass spectrometry performed on whole leaves[J]. *Analyst*, 2012, 137(13): 3 091-3 098.
- [15] SCHRAGE M, SHEN Y, CLAASSEN F W, et al. Rapid and simple neurotoxin-based distinction of Chinese and Japanese star anise by direct plant spray mass spectrometry[J]. *Journal of Chromatography A*, 2013, 1317(19): 246-253.
- [16] HU B, WANG L, YE W C, et al. In vivo and real-time monitoring of secondary metabolites of living organisms by mass spectrometry[J]. *Scientific Reports*, 2013, 3(3): 1 019-1 026.
- [17] ZHANG H, ZHU L, LUO L, et al. Direct assessment of phytochemicals inherent in plant tissues using extractive electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2013, 61(45): 10 691-10 698.
- [18] XIN G Z, HU B, SHI Z Q, et al. Rapid identification of plant materials by wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry and a strategy to differentiate the bulbs of *Fritillaria*[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2014, 820: 84-91.
- [19] YANG Y, DENG J, YAO Z P. Field-induced wooden-tip electrospray ionization mass spectrometry for high-throughput analysis of herbal medicines[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 887: 127-137.
- [20] HU B, SO P K, YAO Z P. Electrospray ionization with aluminum foil: a versatile mass spectrometric technique[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2014, 817: 1-8.
- [21] WANG H, SO P K, YAO Z P. Direct analysis of herbal powders by pipette-tip electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2014, 809: 109-116.
- [22] TALATY N, TAK TS Z, COOKS R G. Rapid in situ detection of alkaloids in plant tissue under ambient conditions using desorption electrospray ionization[J]. *Analyst*, 2005, 130(12): 1 624-1 633.
- [23] THUNIG J, HANSEN S H, JANFELT C. Analysis of secondary plant metabolites by indirect desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(9): 3 256-3 259.
- [24] JACKSON A U, TATA A, WU C, et al. Direct analysis of Stevia leaves for diterpene glycosides by desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *Analyst*, 2009, 134(5): 867-874.
- [25] KENNEDY J H, WISEMAN J M. Direct analysis of *Salvia divinorum* leaves for salvinorin a by thin layer chromatography and desorption electrospray ionization multi-stage tandem mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2010, 24(9): 1 305-1 311.
- [26] SRIMANY A, IFA D R, NAIK H R, et al. Direct analysis of camptothecin from *Nothapodytes nimmoniana* by desorption electrospray ionization mass spectrometry (DESI-MS) [J]. *Analyst*, 2011, 136(15): 3 066-3 068.
- [27] 陈焕文,郑健,王伟萍,等. 电喷雾解吸电离质谱快速测定吴茱萸中生物碱[J]. *分析化学*, 2009, 37(2): 237-241.
- CHEN Huanwen, ZHENG Jian, WANG Weiping,

- et al. Desorption electrospray ionization mass spectrometry for fast detection of alkaloids in *Fructus Evodiae*[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2009, 37(2): 237-241(in Chinese) .
- [28] LI B, HANSEN S H, JANFELT C, et al. Direct imaging of plant metabolites in leaves and petals by desorption electrospray ionization mass spectrometry[J]. *International Journal of Mass Spectrometry*, 2013, 348(2): 15-22.
- [29] LI B, BJARNHOLT N, HANSEN S H, et al. Characterization of barley leaf tissue using direct and indirect desorption electrospray ionization imaging mass spectrometry[J]. *Journal of Mass Spectrometry*, 2011, 46(12): 653-664.
- [30] BERKEL G J V, TOMKINS B A, KERTESZ V. Thin-layer chromatography/desorption electrospray ionization mass spectrometry: investigation of goldenseal alkaloids[J]. *Analytical Chemistry*, 2007, 79(7): 2 778- 2 789.
- [31] BAGATELA B S, LOPES A P, CABRAL E C, et al. High-performance thin-layer chromatography/desorption electrospray ionization mass spectrometry imaging of the crude extract from the peels of *Citrus aurantium* L. (Rutaceae)[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2015, 29(16): 1 530-1 534.
- [32] PI Z F, YUE H, MA L, et al. Differentiation of various kinds of *Fructus schisandrae* by surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry combined with principal component analysis[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2011, 706(2): 285- 290.
- [33] YUE H, MA L, PI Z, et al. Fast screening of authentic ginseng products by surface desorption atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry[J]. *Planta Medica*, 2013, 79(2): 169-174.
- [34] HOU Y, WU T, LIU Y, et al. Direct analysis of quaternary alkaloids by in situ reactive desorption corona beam ionization MS[J]. *Analyst*, 2014, 139(20): 5 185-5 191
- [35] BANERJEE S, MADHUSUDANAN K P, CHATTOPADHYAY S K, et al. Expression of tropane alkaloids in the hairy root culture of *Atropa acuminata* substantiated by DART mass spectrometric technique[J]. *Biomedical Chromatography*, 2008, 22(8): 830-834.
- [36] BAJPAI V, SHARMA D, KUMAR B, et al. Profiling of *Piper betle* Linn. cultivars by direct analysis in real time mass spectrometric technique[J]. *Biomedical Chromatography*, 2010, 24(12): 1 283-1 286.
- [37] MUSAH R A, DOMIN M A, WALLING M A, et al. Rapid identification of synthetic cannabinoids in herbal samples *via* direct analysis in real time mass spectrometry[J]. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2012, 26(9): 1 109-1 114.
- [38] ZHOU F, ZHU H, LIU S, et al. In situ analysis for herbal pieces of *Aconitum* plants by using direct analysis in real time mass spectrometry[J]. *Chinese Journal of Chemistry*, 2015, 33(2): 241-246.
- [39] LESIAK A D, CODY R B, DANE A J, et al. Plant seed species identification from chemical fingerprints: a high-throughput application of direct analysis in real time mass spectrometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(17): 8 748-8 757.
- [40] KUMAR S, BAJPAI V, SINGH A, et al. Rapid fingerprinting of *Rauwolfia* species using direct analysis in real time mass spectrometry combined with principal component analysis for their discrimination[J]. *Analytical Methods*, 2015, 7(14): 6 021-6 026.
- [41] KIM H J, JANG Y P. Direct analysis of curcumin in turmeric by DART-MS[J]. *Phytochemical Analysis*, 2009, 20(5): 372-377. .
- [42] KIM H J, BAEK W S, JANG Y P. Identification of ambiguous cubeb fruit by DART-MS based fingerprinting combined with principal component analysis[J]. *Food Chemistry*, 2011, 129(3): 1 305-1 310.
- [43] SANG M L, KIM H J, JANG Y P. Chemometric classification of morphologically similar umbelliferae medicinal herbs by DART-TOF-MS fingerprint[J]. *Phytochemical Analysis Pca*, 2012, 23(5): 508-512.
- [44] KIM H J, YONG T S, PARK S, et al. DART-TOF-MS based metabolomics study for the discrimination analysis of geographical origin of *Angelica gigas* roots collected from Korea and China[J]. *Metabolomics*, 2015, 11(1): 1-7.
- [45] WANG Y, LI C M, HUANG L, et al. Rapid identification of traditional Chinese herbal medicine by direct analysis in real time (DART) mass spectrometry[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2014, 845: 70-76.
- [46] CHEN Z, TAO H, LIAO L, et al. Quick identification of xanthine oxidase inhibitor and antioxi-

- dant from *Erycibe obtusifoliaby* a drug discovery platform composed of multiple mass spectrometric platforms and thin-layer chromatography bioautography[J]. Journal of Separation Science, 2014, 37(16): 2 253-2 259.
- [47] ZHU H, WANG C, QI Y, et al. Rapid quality assessment of *Radix Aconiti Preparata* using direct analysis in real time mass spectrometry[J]. Analytica Chimica Acta, 2012, 752(21): 69-77.
- [48] YAO S, BEEK T A V, CLAASSEN F W, et al. Rapid control of Chinese star anise fruits and teas for neurotoxic anisatin by direct analysis in real time high resolution mass spectrometry[J]. Journal of Chromatography A, 2012, 1 259 (19): 179-186.
- [49] XU B, ZHANG D Y, LIU Z Y, et al. Rapid determination of 1-deoxynojirimycin in *Morus alba* L. leaves by direct analysis in real time (DART) mass spectrometry[J]. Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis, 2015, 114: 447-454.
- [50] CHERNETSOVA E S, CRAWFORD E A, SHIKOV A N, et al. ID-CUBE direct analysis in real time high-resolution mass spectrometry and its capabilities in the identification of phenolic components from the green leaves of *Bergenia crassifolia* L[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2012, 26(11): 1 329-1 337.
- [51] KIM H J, JEE E H, AHN K S, et al. Identification of marker compounds in herbal drugs on TLC with DART-MS[J]. Archives of Pharmacal Research, 2010, 33(9): 1 355-1 359.
- [52] JIN K H, SOOK O M, HONG J, et al. Quantitative analysis of major dibenzocyclooctane lignans in schisandrae fructus by online TLC-DART-MS[J]. Phytochemical Analysis, 2010, 22(3): 258-262.
- [53] HU B, YUE H, HUANG K K, et al. Rapid detection of ginsenosides using Nano EESI-MS[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2011, 32(6): 1 289-1 294.
- [54] NEMES P, VERTES A. Laser ablation electrospray ionization for atmospheric pressure, in vivo, and imaging mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2007, 79(21): 8 098-8 106.
- [55] VAIKKINEN A, SHRESTHA B, KOIVISTO J, et al. Laser ablation atmospheric pressure photoionization mass spectrometry imaging of phytochemicals from sage leaves[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2014, 28 (23): 2 490-2 496.
- [56] PÓL J, VIDOVÁ V, KRUPPA G, et al. Automated ambient desorption-ionization platform for surface imaging integrated with a commercial fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometer[J]. Analytical Chemistry, 2009, 81 (20): 8 479-8 487.
- [57] VAIKKINEN A, SHRESTHA B, KAUPPILA T J, et al. Infrared laser ablation atmospheric pressure photoionization mass spectrometry[J]. Analytical Chemistry, 2012, 84 (3): 1 630-1 636.
- [58] FENG B, ZHANG J, CHANG C, et al. Ambient mass spectrometry imaging: plasma assisted laser desorption ionization mass spectrometry imaging and its applications[J]. Analytical Chemistry, 2014, 86(9): 4 164-4 169.
- [59] WANG Y, LIU L, MA L, et al. Identification of saccharides by using direct analysis in real time (DART) mass spectrometry [J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2014, 357: 51-57.
- [60] 王洋, 李乐乐, 李波, 等. DART-orbitrap 质谱法快速定性定量分析延胡索[J]. 中成药, 2015, 37 (6): 1 280-1 284.
- WANG Yang, LI Lele, LI Bo, et al. Rapid qualitative and quantitative analysis of *Corydalis yanhusuo* by DART-Orbitrap mass spectrometry [J]. Chinese Traditional Patent Medicine, 2015, 37(6): 1 280-1 284(in Chinese).
- [61] LIU W L, HE Y F, LI L L, et al. Fast quantitative analysis of ginsenosides in Asian ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) by using solid phase methylation coupled to DART-MS [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2016, 30 (Suppl. 1): 1-5.
- [62] 于擎, 于彬彬, 越皓, 等. 甲基化辅助实时直接分析电离的机理研究[J]. 化学学报, 2012, 70(15): 1 650-1 654.
- YU Qing, YU Binbin, YUE Hao, et al. Study of mechanism of ionization assisted by methylation in direct analysis in real time ion source[J]. Acta Chimica Sinica, 2012, 70 (15): 1 650-1 654(in Chinese).
- [63] YANG H M, WAN D B, SONG F R, et al. Argon direct analysis in real time mass spectrometry in conjunction with makeup solvents: a method for analysis of labile compounds[J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(3): 1 305-1 309.